Histologische Knochenmarksveränderungen bei Lymphogranulomatose und ihre klinische Bedeutung

Hildegard Lengsfeld

1979

Aus der Abt. für Knochenmarksdiagnostik an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof.Dr.E.Buchborn) und aus der Abteilung Hämatomorphologie am Institut für Hämatologie der Ges.f. Strahlen- und Umweltforschung mbH/Assoziation mit EURATOM, München (Vorstand: Prof.Dr.R.Burkhardt)

Histologische Knochenmarksveränderungen bei Lymphogranulomatose und ihre klinische Bedeutung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hildegard Lengsfeld
aus
Detmold

Jahr
1 9 7 8

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Burkhardt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 4. 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Literatur

2.1. Stadienzuordnung
2.2. Diagnose des Markbefalls
2.2.1. Klinische Hinweise auf Markbefall
2.2.2. Radiologische Nachweismöglichkeiten
2.2.3. Bioptische Nachweismöglichkeiten
2.2.3.1. Biopsiemethoden
2.2.3.2. Definition des Markbefalls
2.2.3.3. Häufigkeit des Markbefalls
2.3. Diagnostische, therapeutische und prognostische Bedeutung des Knochenmarkbefalls

3. Material und Methode

3.1. Krankengut
3.2. Bioptische Methode
3.3. Auswertung der Präparate
3.3.1. Morphometrische Verfahren
3.3.2. Semiquantitative Bewertung
3.4. Datenerfassung und statistische Auswertung

4. Ergebnisse

4.1. Unspezifische Knochenmarkveränderungen und klinische Daten
4.1.1. in Beziehung zum klinischen Stadium
4.1.2. in Beziehung zum histologischen Typ
4.1.3. in Beziehung zur Therapie
4.2. Vergleich histologischer und klinischer Daten bei Lgr. mit und ohne Infiltration im Knochenmark

4.3. Spezifische Knochenmarkinfiltration bei Lgr.
4.3.1. Diagnostische Kriterien
4.3.2. Verteilungsmuster und Stromareaktion
4.3.3. Die einzelnen histologischen Formen im Mark
4.3.4. Knochenveränderungen
4.3.5. Therapieeinfluß

5. Abbildungen

6. Diskussion

7. Zusammenfassung

8. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

In den letzten 10 Jahren setzte sich zunehmend die Erkenntnis durch, daß klinische und prognostische Beurteilung der Lymphogranulomatose (fortan: Lgr.) im wesentlichen von der histologischen Erscheinungsform und dem klinischen Ausbreitungsstadium bestimmt werden. Dies ergibt sich aus den Erfolgen der neuen verbesserten und differenzierten Therapiemöglichkeiten, die von einer exakten histologischen Diagnose und der sorgfältigen Feststellung des klinischen Stadiums dieser Krankheit abhängen.
Diese Arbeit soll klären helfen, welchen diagnostischen und prognostischen Beitrag die Beckenkammbiopsie hierzu in Form der Myelotomie leisten kann. Sie soll Aufschluß geben über das histologische Bild der Lgr. im Knochenmark, über die Häufigkeit des Knochenmarkbefalls in Beziehung zum histologischen Typ und zum Ausbreitungsstadium, sowie über unspezifische Knochenmarkveränderungen. Weiterhin soll untersucht werden, welche klinischen Parameter einen Befall des Knochenmarks vermuten lassen.

2. Literatur

Es wird allgemein anerkannt (4; 13; 30; 35; 38; 44; 50; 54; 55; 59), daß die systematische Untersuchung von Knochen und Knochenmark notwendiger Bestandteil der Diagnostik ist, um eine zuverlässige klinische Stadieneinteilung zu gewährleisten.

2.1. Stadienzuordnung

Auf der Konferenz von Rye 1965 (60) einigte man sich auf die Festlegung von vier Ausbreitungsstadien, I - IV, wobei Organbefall immer Stadium IV bedeutet. In einer modifizierten Klassifizierung, auf einer Tagung in Ann-Arbor 1971 festgelegt (15), wurde die Tatsache berücksichtigt, daß auch lokalisierter Organbefall möglich ist, der sich per continuitatem vollzieht (50) und dann prognostisch einem lokalisierten Lymphknotenbefall gleichzusetzen ist. Demnach ist der Befall des Knochenmarks nicht ohne weiteres mit einem Stadium IV gleichzusetzen. Die Frage des isolierten Knochenmarkbefalls ist zwar strittig, doch wird sie von Musshoff (50) ausdrücklich bejaht.

Das Vorhandensein oder Fehlen von Allgemeinsymptomen wird mit den Buchstaben A und B gekennzeichnet (15; 60). Zu diesen Allgemeinsymptomen zählen Gewichtsverlust von mehr als 10 %, Fieber über 38°C und Nachtschweiß. Juckreiz allein rechtfertigt nach der neueren Festlegung im Gegensatz zur Rye-Klassifizierung die Zuordnung zu Gruppe B nicht. Alle übrigen Symptome wie Müdigkeit, Inappetenz, Blutbildveränderungen, beschleunigte BKS sind, wenn auch klinisch wichtig, ohne Bedeutung für die Zuordnung zu Gruppe B. Über die Häufigkeit von A- und B-Symptomen bei Knochenmarkbefall finden sich in der Literatur keine Angaben.

2.2. Diagnose des Knochenmarkbefalls

2.2.1. Klinische Hinweise auf Markbefall

Die Frage, ob es klinische Hinweise für Markbefall gibt, beantwortet Rosenberg (59) positiv. Er kommt in seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß Markbefall eher zu erwarten ist bei männlichen und älteren Patienten mit Allgemeinsymptomen und erhöhter alkalischer Phosphatase; die Aussage des zuletzt genannten Befundes wird dabei am höchsten bewertet. Die Werte der alkalischen Phosphatase liegen 2 - 4x höher als bei Vergleichsgruppen ohne Markbefall. Sonstige Blutwerte zeigen keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Vieta (65) und Weiss (67) stellen ebenfalls eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase fest. Letzterer betont jedoch, daß er nicht klären konnte, ob diese durch Markbefall oder durch Leberschädigung bedingt war. Ferner fanden sich nach Weiss (67) bei Patienten mit Knochenmarkbefall häufiger und ausgeprägter Hypoalbuminämie, Anämie, Leukopenie, Thrombopenie und Pancytopenie. Diese Patienten waren alle der Gruppe B zuzuordnen.

2.2.2. Radiologische Nachweismöglichkeiten

Röntgenuntersuchungen des Thorax, des Skeletts und Lymphangiographie sind unumgängliche Untersuchungen für die Stadienzuordnung. Nach Vieta (65) sind in 15 % der 257 Fälle röntgenologisch positive Befunde am Skelett feststellbar, was mit den Angaben bei Pear (55) übereinstimmt, wonach in 10 - 15 % der Fälle knöcherne Defekte röntgenologisch nachweisbar sind. Coles (16) stellt ebenfalls in 14 % von 98 Fällen röntgenologisch Knochenbeteiligung fest. Die Infiltrationen stellen sich als osteolytische oder -sklerotische Herde dar, wobei nach Vieta (65) letztere überwiegen. Pear (55) sieht einen Zusammenhang zwischen Art der Herde und ihrer Lokalisation. Nachweis von osteosklerotischen Herden bedeutet entweder frühes Erkrankungsstadium oder Therapiefolge.

Im Gegensatz dazu finden Uehlinger (64) und Gross (28) vorwiegend osteolytische Herde. Weitgehende Übereinstimmung herrscht bei den genannten Autoren darüber, welche Knochen bevorzugt befallen werden: am häufigsten die Wirbelsäule, dann das Becken, die Rippen und der proximale Femur.

2.2.3. Bioptische Nachweismöglichkeiten

2.2.3.1. Biopsiemethoden

Mit der Entwicklung von Biopsietechniken bot sich eine weitere Möglichkeit des Nachweises von Knochenmarkbefall bei Lgr. Es gibt grundsätzlich drei Möglichkeiten: Die Knochenmarksaspiration mit cytologischer Auswertung von Ausstrichpräparaten, die Aspiration mit histologischer Auswertung von "Markbröckelchen" und die Knochenmarkbiopsie mit Entnahme eines Knochenmarkzylinders zur kombiniert histologisch-cytologischen Auswertung. Je nach Methode und Instrument variieren Größe und Qualität der Präparate (9; 10; 11; 21; 25; 27; 54). Gleichzeitig damit taucht die Frage auf, mit welcher Methode häufiger Markbefall nachgewiesen werden kann. Die meisten Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß die Biopsie wesentlich häufiger Markbefall aufdeckt als die Aspiration (27; 35; 44; 59; 66). Güller (30) allerdings hält auf Grund seiner Untersuchungen die beiden Methoden mindestens für ebenbürtig.

Autor	Aspiration	Biopsie	Fallzahl
Grann et al (1966)	0 %	26 %	42
Stutzmann et al (1971)	3 %	47 %	32
Güller et al (1972)	10 %	4 %	42
Hennekeuser et al (1973)	1 %	15 %	80

Tab. 1 Nachweis des Knochenmarkbefalls bei Lgr. durch Aspiration und Biopsie

2.2.3.2. Definition des Markbefalls

Die Mehrzahl der Autoren sprechen dann von Markbefall (5; 19; 47; 58; 66; 67), wenn bei histologisch nachgewiesenem M. Hodgkin im Lymphknoten das von Lukes beschriebene Bild im Knochenmark zu sehen ist, mit großen abnormen Retikulum- und/oder Hodgkinzellen, wobei Read-Sternberg-Zellen nicht nachweisbar sein müssen. Gran et al (27) und Güller (30) legen ihrer Beurteilung folgende Kriterien zugrunde: negativ, verdächtig, positiv. Als verdächtig wird das Vorhandensein von großen abnormen Retikulumzellen mit Nukleolen eingestuft. Umstritten ist die Einordnung epitheloidzelliger Granulome, die des öfteren beschrieben werden (25; 26; 30; 35; 40). Kadin et al (40) bezeichnen sie ebenso wie Georgii et al (25) als hodgkinspezifische Granulome, die noch keinem Befall gleichzusetzen sind. Goldmann (26) weist darauf hin, daß er in diesen Fällen in weiteren histologischen Schnitten RS-Zellen fand. Ähnlich argumentieren Han et al (33), die bei einem Drittel der Patienten bioptisch granulomatöse und fibröse Veränderungen sahen, bei denen in der Autopsie Markbefall nachgewiesen werden konnte.

2.2.3.3. Häufigkeit des Markbefalls

Bezüglich Häufigkeit des Markbefalls sind die Angaben sehr unterschiedlich. Nachstehende Tab. 2 gibt Aufschluß darüber. Bei der Beurteilung der Zahl der positiven Biopsien muß jedoch auch die Zahl der untersuchten Fälle, das Krankheitsstadium, in dem die Biopsie vorgenommen wurde, die Definition des Markbefalls und die Biopsietechnik berücksichtigt werden. Entnahmeort war dabei immer der Beckenkamm. Die Tabl. 3 zeigt, daß die genannten unterschiedlichen Voraussetzungen die Ergebnisse stärker beeinflussen, als die angewendeten Biopsietechniken. Als Mittel zur Frühdiagnose wird die Biopsie erst von wenigen Autoren konsequent eingesetzt. Bei ausreichender Probengröße und histologischer Technik liegen die Ergebnisse auch dann noch zwischen 15 und 25 % (im eigenen Material).

Autoren	Positive Biopsien	Unters. Fälle	Biopsietechnik	Definition des Befalls
Grann et al (1966)	26 %	42	Westerman-Jensen	negativ-verdächtig-positiv
Bennet et al (1968)	2 %	108	" "	RS-Zellen u./o. Myelofibrose bei nachgewiesenem M. Hodgkin
Kaplan (1971)	2 %	340	" "	
Stutzmann et al (1971)	26 %	58	" "	Granulom u. Fibrose ohne RS-Zellen bei nachgewiesenem M. Hodgkin
Güller et al (1972)	4 %	42	" "	negativ-verdächtig-positiv
Ellis et al (1975)	18 %	109	" "	
Dorfmann (1971)	4 %	185	" " u. offene Biopsie	Retikulumz. u./o. Hodgkinz. u. Granulom bei nachgewiesenem M. Hodgkin
Rosenberg (1971)	5 %	155	Westermann-Jensen u. offene Biopsie	"
Georgii et al (1974)	17 %	72	Burkhardt	Retikulumz. u./o. Hodgkinz. mit Granulom bei nachgewiesenem M. Hodgkin
Hennekeuser et al (1973)	15 %	80	Burkhardt	RS-Zellen, verdächtig: Fibrose
Webb et al (1970)	22 %	49	Silver	Retikulumzellen u. Fibrose bei nachgewiesenem M. Hodgkin. Erstdiagnose: RS-Zellen
Weiss (1975)	32 %	98	Westermann-Jensen u. Janshidi-Nadel	
Duhamel (1972)	29 %	100	Duhamel	
O'Carroll et al (1976)	14 %	107	Westermann-Jensen	

Tab. 2: Bioptischer Nachweis von M. Hodgkin im Knochenmark - Literaturübersicht - geordnet nach Biopsietechnik

Biopsietechnik	Biopsieinstrument	durchschnittl. Biopsiegröße	Einbettung
Westermann-Jensen Silver	modifizierte Vim-Silvermann Nadel	15 x 2 mm	Paraffin (entkalkt)
Duhamel	modifiziert Mazabraud-Trokart	20 x 3 mm	Paraffin (entkalkt)
Burkhardt	Myelotomiegerät	20 x 4 mm	Acrylat (unentkalkt)

Tab. 3: Übersicht über die angewandten Biopsiemethoden

2.3. Diagnostische, therapeutische und prognostische Bedeutung des Knochenmarkbefalls

Unter Hinweis auf die Häufigkeit des Markbefalls wird übereinstimmend (22; 23; 25; 35) festgestellt, daß die Knochenmarkbiopsie ein wichtiger diagnostischer Eingriff in Bezug auf die Stadienzuordnung ist. Bei den meisten Autoren bedeutet Markbefall der Rye-Klassifizierung entsprechend eine Zuordnung zu Stadium IV. Tab. 4 gibt Aufschluß darüber, wie häufig eine Umgruppierung in Stadium IV nötig wurde. Dabei fällt auf, daß nur Duhamel (21) und Weiss et al (67) bei Patienten im Stadium I und II Markbefall nachweisen konnten.

Autor	I	II	III	IV	Zahl d. Fälle m. Befall/ges.
Webb (1970)	0	0	55	45	11/49
Stutzmann et al (1971)	0	0	30	70	15/58
Duhamel (1972)	4	10	61	25	28/107
Hennekeuser (1974)	0	0	42	58	12/80
Weiss et al (1975)	0	26	29	45	31/98
Ellmann (1976)	0	0	13	12	

Tab. 4: Häufigkeit der klinischen Stadien zum Zeitpunkt der Biopsie bei Fällen mit Markbefall in %

Zwar fehlt es an Untersuchungen, die über die Prognose der Lgr. in Bezug auf den histologischen Typ im Knochenmark etwas aussagen, doch wird allgemein davon ausgegangen, daß sich die Prognose mit abnehmendem Lymphozytengehalt des Lgr.-Gewebes verschlechtert. - Für die histologische

Klassifizierung dienen allgemein als Grundlage die Beschlüsse der Konferenz von Rye 1966, die sich auf Grund der Beschreibung von Lukes und Butler (46), auf vier Typen einigte. - Nach Butler (14) überlebten 5 Jahre 73 % der Hodgkin-Patienten mit der lymphozytenreichen Form, 44 % mit der nodulären Sklerose, 31 % mit dem Mischtyp und nur 13 % mit der lymphozytenarmen Form. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Autoren (6; 32; 42; 56). Eine histologische Form kann in eine andere übergehen, womit auch ein prognostisch ungünstiger Verlauf einhergeht (47). Es finden sich in der Literatur jedoch keine Angaben darüber, ob der histologische Typ der Veränderungen im Knochenmark von dem der Lymphknoten verschieden ist.

Die Feststellung eines Markbefalls soll jedenfalls auch Rückschlüsse auf die Prognose zulassen. Nach Rosenberg (59) ist die 2-Jahresüberlebenszeit 70 %, wenn der Befall zu Beginn der Erkrankung festgestellt wurde, 42 %, wenn Markbefall erst im Laufe der Erkankung auftrat. Demnach ist die Prognose bei Knochenmarkbefall nicht nur von dieser Tatsache allein bestimmt, sondern auch von der Krankheitsdauer. Durch kombinierte Chemotherapie, bei Rosenberg nach dem MOPP-Schema, überlebten 84 % der Patienten diese Zeit, unabhängig zu welchem Zeitpunkt der Erkankung der Befall diagnostiziert wurde. Bei Weiss et al (67) ist die durchschnittliche Überlebenszeit bei diagnostiziertem Markbefall 5 Monate, wenn die Patienten mit nur einem Cytostatikum behandelt wurden, und 9 Monate, wenn Kombinationstherapie angewandt wurde, wobei auch Totalremissionen erzielt wurden.

3. Material und Methode

3.1. Krankengut

In einer retrospektiven Studie (1963 - 1975) wurden insgesamt 225 Gewebsproben von 211 Patienten ausgewertet. 10 Patienten wurden 2 x, 2 Patienten 3 x myelotomiert. 55 Patienten zeigten in 57 Myelotomien typische Veränderungen der Lgr.. 156 Patienten zeigten in 168 Myelotomien unspezifische Veränderungen. Die klinische Stadieneinteilung wurde nach den Vorschlägen der Konferenz von Rye 1965 getroffen, die Klassifizierung der Lymphknotenhistologie erfolgte nach den Kriterien von Lukes und Butler (Rye 1966).

3.2. Bioptische Methode

Das Material für die Knochenmarkshistologie wurde durch Myelotomie gewonnen (9; 10). Die durchschnittliche Biopsiegröße beträgt etwa 20 x 4 mm. Nach Fixierung in einer Formol-Methanol-Lösung wurde die Gewebsprobe in Methylacrylsäure-Methylester eingebettet. Zur Auswertung wurden serienmäßige Dünnschnitte von 3 µ Dicke, gefärbt nach: Gallaminblau-Giemsa, Gömöri, Ladewig, PAS und Turnbull-Blau, verwendet.

3.3. Auswertung der Präparate

3.3.1. Morphometrische Verfahren

Zur morphometrischen Bestimmung der Volumina von Knochen, Zellmark, Fettgewebe und Sinus wurde das Punktzählverfahren nach Hennig (32) angewandt, unter Verwendung der Gallaminblau-Giemsa Färbung.

Es wurden 10 Gesichtsfelder in 80facher Vergrößerung mit dem Zeiss Integrationsokular I ausgezählt. Dabei wird dem Mikroskopbild ein quadratisches Punktgitter mit 5 x 5 Punkten überlagert. Es wird die Zahl der Punkte bestimmt, die sich mit den einzelnen Strukturen

decken. Die Kompakta wurde bei dem Zählverfahren ausgespart und die Gesichtsfelder mäanderförmig über das Biopsiefeld gelegt.
Die Umrechnung in V% erfolgte mit folgender Formel:

$$V\% = \frac{\text{tatsächliche Trefferzahl} \times 100\ \%}{\text{mögliche Trefferzahl} = 250}$$

Zählung der Megakaryozyten:

Es wurden in 10 quadratischen Feldern der Seitenlänge a = 1,365 mm jeweils die auftretenden Megakaryozyten gezählt. Ihre Umrechnung auf 100 mm^2 reine Markfläche, d.h. Abzug der V% von Knochen und Infiltrat, wurde mit folgender Formel durchgeführt:

$$Z' = \frac{Z}{100\ mm^2\ \text{Markfläche}} = \frac{100\ mm^2}{10 \times a^2} \times \frac{100\ \% \times Z}{100\ \% - V\%\ K - V\%\ I}$$

Z' = Zahl der Megakaryozyten / 100 mm^2 reine Markfläche
Z = gezählte Megakaryozyten

3.3.2. Semiquantitative Auswertung

Weitere Merkmale in den Präparaten ließen sich nicht voll quantitativ erfassen, z.B. Reifegrad der Myelopoese, deren Quantität usw.. In Anlehnung an die vorhandenen Befunde und nach eigener Beurteilung erfolgte die Erfassung dieser Parameter semiquantitativ, d.h. sie wurden Klassen zugeordnet, wie z.B. vermindert, normal, vermehrt.

Nachstehende Aufstellungen zeigen, welche Parameter im einzelnen berücksichtigt wurden, einschließlich der klinischen. (Aufstellung 1, 2 und 3).

3.4. Datenerfassung und statistische Auswertverfahren

Mit Hilfe von Datenerfassungsbögen wurden die in Aufstellung 1 - 3 aufgeführten Parameter für jeden Patienten verschlüsselt und auf Lochkarten übertragen.

Die Datenaufarbeitung und statistische Beratung übernahm Herr Sandel vom Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern. Ausgewertet wurden die Daten mit der Datenverarbeitungsanlage (Siemens 4004/151) des Rechenzentrums des Klinikums Großhadern mittels des "Sammel- und Auswertsystems volldynamischer Datenbestände (SAVOD)" von A. Raab und H.K. Selbmann am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Beiomathematik der Universität München.[x)]

Es erfolgte die Bestimmung der Irrtumswahrscheinlichkeiten mit dem χ^2-Test und die Bestimmung von Häufigkeitsunterschieden mittels Prozentwerten. Als signifikant wurde ein Zusammenhang bezeichnet, dessen Irrtumswahrscheinlichkeit p 0,05 ist.

x) Hier möchte ich mich bei Herrn P. Sandel für die statistische Auswertung meines Materials recht herzlich bedanken.

Name: Alter: Präp. Nr.

Aufstellung 1

Therapie:

	Treffer	Fl. %
Knochen:		
Fett:		
Zellmark:		
Sinusvolumen:		

Osteoklasten: vermindert normal vermehrt 1-3

Osteoblasten: vermindert normal vermehrt 1-3

Fettverteilung: endostal diffus herdförmig diffus + herdf. 1-4

Erythropoese: stark vermind. - vermind - normal - vermehrt - stark vermehrt 1-5

Reifegrad: stark gehemmt - gehemmt - regulär 1-3

Granulopoese: 1-5

Reifegrad: 1-3

Eosinophilie: 1-5

diffus - herdförmig - diffus + herdförmig 1-3

Megakaryopoese:

Reifegrad: 1-3

Plasmazellen: a) fehlen - vereinzelt - vermehrt - stark vermehrt 1-4

b) diffus - herdförmig - diffus + herdförmig 1-3

c) periarteriell - perikapillär - perisinuös 1-3

d) unreif - reif 1-2

e) Russel-Körperchen: fehlen - vereinzelt - häufig 1-3

Lymphozyten: a) 1-4

b) 1-3

c) 1-3

d) 1-2

Mastzellen: a) 1-4

b) 1-3

c) 1-3

Histiozyten: a) 1-4

b) 1-3

Fe: vermindert - normal - vermehrt - grobschollig 1-4

Arterien + Arteriolen: Wandverquellung - Hyalinose - Nekrose - Ödem - Fibrose - unauffällig 1-6

Kapillaren: 1-6

Sinussystem: Ektasie - Verquellung - Sklerose - Dissoziation - Hyperämie - unauffällig 1-6

Granulozyt. Nekrosen: fehlen - vereinzelt - stark 1-3

Megakaryozyt. Nekrosen: 1-3

Fasern: 1-3

Verteilung: diffus - herdförmig - diffus + herdförmig 1-3

Interstitielles Ödem: 1-3

Verteilung: 1-3

Name: Alter: Präp. Nr. Aufstellung 2

Therapie:

Infiltrate: diffus - herdförmig - diffus + herdförmig	1-3	
klein - groß	1-2	
kompaktanah - kompaktafern - beides	1-3	
endostal - Markmitte - beides	1-3	
scharf begrenzt - infiltrierend - beides	1-3	
Histolog. Typ: Id - Ih - II - III - IVa - IVb - IVc	1-7	
Zellanteile:		
Hodgkin-Zellen: keine - vereinzelt - reichlich	1-3	
diffus - herdförmig - diffus + herdförmig	1-3	
Sternbergzellen: keine - vereinzelt - reichlich	1-3	
diffus - herdförmig - diffus + herdförmig	1-3	
Lymphozyten: keine - vereinzelt - reichlich	1-3	
diffus - herdförmig - diffus + herdförmig	1-3	
unreif - reif - beides	1-3	
Eosinophilie: keine - vereinzelt - reichlich	1-3	
diffus - herdförmig - diffus + herdförmig	1-3	
Histiozyten: keine - vereinzelt - reichlich	1-3	
diffus - herdförmig - diffus + herdförmig	1-3	
Plasmazellen: keine - vereinzelt - reichlich	1-3	
diffus - herdförmig - diffus + herdförmig	1-3	
Mastzellen: keine - vereinzelt - reichlich	1-3	
diffus - herdförmig - diffus + herdförmig	1-3	
Fibrozyten: keine - vereinzelt - reichlich	1-3	
diffus - herdförmig - diffus + herdförmig	1-3	
unreif - reif - beides	1-3	
Faserbildung:		
feinnetzig - grobsträhnig	1-2	
diffus - herdförmig - diffus + herdförmig	1-3	

Besonderheiten:

Name: Alter: Aufstellung 3

Datum der ersten Symptome:

Datum der Diagnosestellung: Stadium:

Datum des Therapiebeginns:

Bisherige zytostatische-Strahlentherapie:

Leber:

Milz: Splenektomie:

Histologie:

Lymphknoten: Rö-Skelett:

Leber:

Milz:

Knochenmark:

Blutbild:	Hb	Ery	Leuko			Thrombo
Diff. BB:	Stabk.	Segmentk.	Baso.	Eos.	Mono.	Ly.

Bluteiweiß:

ges. -Eiweiss	Alb.	a_1	a_2	beta	gamma
Ig.	X	A	G	M	

Transaminasen:

Cholinesterase

alkalische Phosphatase

4. Ergebnisse

4.1. Unspezifische Knochenmarkveränderungen und klinische Daten bei Lgr.

156 Patienten zeigten in 168 Myelotomien unspezifische Knochenmarkveränderungen im Sinne einer Allgemeinreaktion bei extramedullärer Lgr., d.h. alle Myelotomien wiesen Veränderungen auf. Unspezifische Veränderungen betreffen sowohl das Parenchym mit seiner Myelopoese, sowie das Mesenchym. Bei den parenchymalen Veränderungen handelt es sich um eine Vermehrung oder Verminderung der einzelnen Anteile der Myelopoese, sowie um Reifestörungen. Die mesenchymalen Veränderungen beziehen sich auf das vermehrte Vorhandensein von Plasmazellen, Mastzellen und Lymphozyten, das Auftreten von Nucleophagozytose, Faserbildung, Gefäßveränderungen, Eisenablagerung und interstitiellem Ödem.

55 % waren männlichen und 45 % weiblichen Geschlechts.
Das Durchschnittsalter betrug 36 Jahre.
Bei der Erstellung der Daten wurde nach der Aufstellung 1 und 2 vorgegangen.

Es stellt sich die Frage, ob ein Zusammenhang besteht zwischen Art und Schwere dieser Veränderungen einerseits und dem Krankheitsstadium, dem histologischen Erscheinungsbild des Lymphknotengewebes, sowie der angewandten Therapie andererseits.

4.1.1. In Beziehung zum klinischen Stadium.

Folgende Aufstellung zeigt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Stadien.

Stadium o)	Myelotomien	%
I	34	21
II	30	19
III	55	35
IV	40	25
gesamt	159	100

o) Stadium nach der Konferenz von Rye 1965

Der Vergleich der parenchymalen Veränderungen in den Stadien I - II ergibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Erythropoesedichte und Fortschreiten der Erkrankung. Dabei nimmt sie von Stadium I nach IV ab (Fig. 1, S. 28). Ähnlich ist die Reifestörung der Erythropoese in Stadium I mit 12 % am geringsten ausgeprägt, mit 43 % zeigt sie jedoch in Stadium II die stärkste Linksverschiebung (Fig. 2, S.28). In beiden Fällen sind die Veränderungen in Stadium III geringer ausgeprägt als in II und IV.
Die eosinophilen Granulozyten sind in Stadium I und II etwa gleich häufig vermehrt, ihre Zahl wird mit höherem Stadium geringer (Fig.3, S.28).
Bei den übrigen Anteilen der Myelopoese zeigen sich keine signifikanten Veränderungen.

Bezüglich der mesenchymalen Veränderungen, wie Faserbildung, Auftreten von Gefäßveränderungen, Plasmazellen, Mastzellen, ist keine signifikante Abhängigkeit vom Fortschreiten der Erkrankung feststellbar. Es besteht wahrscheinlich eine konstante Vermehrung des abgelagerten Eisens ($p = 0,08$). Interstitielles Ödem tritt in den Stadien II - IV häufiger auf als in Stadium I ($p = 0,07$).

Bei den klinischen Parametern überwiegt, wie zu erwarten, in Stadium I mit 73 % das Auftreten von unilokulären Lymphknotenvergrößerungen und in Stadium III das von multilokulären mit 40 % (Fig. 4, S.28). Ferner ist in Stadium IV die Leber bei 46 % der Fälle tastbar vergrössert im Gegensatz zu Stadium I bei nur 19 % der Fälle (Fig. 5, S.29). Von 28 untersuchten Patienten ist die Leber in 13 Fällen szintigraphisch unauffällig, in 6 vergrößert, 6 wiesen einen Speicherdefekt auf und bei 3 Fällen ist Vergrößerung und Speicherdefekt nachweisbar. Bei dieser geringen Zahl ist jedoch eine Aussage über die statistische Relevanz nicht möglich. Es besteht keine signifikante Beziehung zwischen Milzgröße und Stadium.

Eine eindeutig signifikante Beziehung ist zwischen Blutbild und Stadium feststellbar. So liegt das Hb in Stadium I bei 71 % der Patienten im Normbereich und in Stadium III und IV nur noch bei jeweils 24 % (Fig. 6, S. 29). Ähnliche Verhältnisse sind beim Differentialblutbild feststellbar (Fig. 7, S. 29).

Die chemische Untersuchung des Blutserums zeigt eine signifikante Abweichung von der Gleichverteilung des Gesamteiweiß, das in Stadium I in fast allen Fällen (92 %) normale Werte aufweist, die mit fortschreitender Erkrankung niedriger werden (Fig. 8, S. 29). Das α 1 der Globulin-Fraktion nimmt von Stadium I nach IV ab (Fig. 9, S. 29). Die Werte der alkalischen Phosphatase sind in Stadium I bei 92 % der Fälle normal, in Stadium III unerwartet häufiger normal als in Stadium II (Fig. 10, S. 29). Eine Differenzierung zwischen Leber- und Knochenphosphatase war nicht möglich.

Beim Vergleich der Stadien wurde eine eventuell durchgeführte Therapie nicht berücksichtigt. Nachstehende Tab. 5 gibt ergänzend Aufschluß über die Häufigkeit der angewandten Therapie in den einzelnen Stadien, unabhängig von der Therapiedauer.

	keine Th.	Cytostatika	Strahlenth.
Stad. I o)	26 x)	3	6
Stad. II	14	8	11
Stad. III	24	21	18
Stad. IV	7	28	12

Tab. 5: Angewandte Therapie in den einzelnen Stadien

x) Fälle
o) Stadium nach der Konferenz von Rye 1965

Diese Aufstellung zeigt, daß die zuvor gemachten Aussagen nur mit Vorbehalt gewertet werden können.

4.1.2. Unspezifische Knochenmarksveränderungen in Beziehung zum histologischen Typ.

Die Zuordnung der Fälle zum histologischen Erscheinungsbild des Lymphknotens ergab folgende Häufigkeitsverteilung:

Histol. Typ	Myelotomien	%
LP o)	11	10,4
NS	30	28,3
MC	36	33,9
LD	29	27,4
gesamt	106	100,0

o) LP (lymphozytenreiche Form), NS (Noduläre Sklerose), MC (Mischtyp). LD (lymphozytenarme Form).

Die Myelopoese zeigt in allen drei Anteilen von LP- MC- LD eine zunehmende Linksverschiebung. Anders bei der Nodulären Sklerose, wo die Megakaryopoese keine Reifestörung aufweist und die Erythropoese und Granulopoese jeweils in nur 11 % der Fälle (Fig. 11, 12 und 13, S. 30).

Der Eisengehalt nimmt von LP - LD zu. Seine Verminderung ist bei der NS am stärksten ausgeprägt (Fig. 14, S. 30). Das gehäufte Auftreten von Plasmazellen scheint ($p = 0,06$) bei der LP am geringsten (50 % normaler Zellgehalt) und bei der MC und LD am stärksten ausgeprägt zu sein. Bei der NS ist nur in 10 % der Fälle interstitielles Ödem nachweisbar, wogegen es in den drei anderen histologischen Formen etwa gleich häufig auftritt (Fig. 15, S. 31).

Bei der LP ist das Auftreten von unilokulär vergrößerten Lymphknoten am häufigsten (64 %). Es fällt auf, daß bei der NS in 50 % der Fälle multilokuläre Lymphknotenvergrößerungen auftreten und bei der LD in 30 % keine Lymphknoten vergrößert sind (Fig. 16, S. 31).

Laborchemisch ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Erhöhung der $\alpha 1$ Globulin-Fraktion und den histologischen Typen feststellbar. Bei der LP zeigen 71 % normale Werte, die bei der NS bei 68 % erhöht sind, bei der LD bei 93 % (Fig. 17, S.31).

Bei der alkalischen Phosphatase scheinen die Fälle mit normalen Werten auch von LP - LD abzunehmen (100 % bei LP, 88 % bei NS, 76 % bei MC, 64 % bei LD, $p = 0{,}1$).

4.1.3. Unspezifische Knochenmarksveränderungen in Beziehung zur Therapie.

92 Fälle standen bei Untersuchung der Präparate nicht unter Therapie, 54 unter Cytostatikatherapie (Einzel- oder Kombinationstherapie) und 14 Patienten wurden im Bereich des Beckenkamms bestrahlt. Verglichen wurden jeweils die einzelnen Therapieformen mit den unbehandelten Fällen.
Leber und Milz waren bei den behandelten Fällen häufiger tastbar vergrößert (Fig. 31 und 32, S. 33), das Hb war erniedrigt (Fig. 33, S. 33), ebenso die Anzahl der Thrombozyten (Fig. 34, S. 34), was beides mit der Histologie des Marks korreliert. Die pathologische Verschiebung im Sinne eines vermehrten Auftretens von unreifen Zellformen des Differentialblutbildes ist signifikant (Fig. 35, S. 34). Laborchemisch war eine Erniedrigung des Gesamteiweißes unter Therapie bemerkenswert (Fig. 36, S. 34). Diese Feststellungen sprechen dafür, daß die behandelten Fälle auch die mit den weiter fortgeschrittenen krankhaften Veränderungen waren. Unter diesem Vorbehalt stehen die folgenden Feststellungen.

In den mit Cytostatika behandelten Fällen fand sich eine signifikante Verminderung der Erythropoesemenge mit Linksverschiebung (Fig. 18 und 19, S. 32). Die Granulozytopoese ist in den untherapierten Fällen deutlich vermehrt (in 51 %); sie nimmt unter Therapieeinfluß, besonders unter Strahlentherapie, ab (Fig. 20, S. 32). Auf ihre Reifung hat die Strahlentherapie fast keinen Einfluß im Gegensatz zur Cytostatikatherapie, die in 56 %

der Fälle mit einer Linksverschiebung einhergeht (Fig. 21, S. 32). Es muß hier allerdings darauf hingewiesen werden, daß die statistischen Aussagen über den Einfluß der Strahlentherapie wegen der geringen Fallzahlen mit Vorbehalt gewertet werden müssen. Die Megakaryozytopoese ist in 66 % der unbehandelten Fälle normal dicht und nimmt unter Cytostatikatherapie in 36 % ab und in 30 % zu bei deutlicher Linksverschiebung (Fig. 22 und 23, S. 32). Die Vermehrung der eosinophilen Granulozyten wird unter Therapieeinfluß geringer (Fig. 24, S. 32).
Ausgeprägt sind die mesenchymalen Veränderungen unter Therapieeinfluß. So findet sich bei 59 % der Fälle unter Cytostatikatherapie eine deutliche Zunahme der Mastzellen (Fig. 25, S. 33). Ebenso ist bei den mit Cytostatika therapierten Fällen verstärkte Eisenablagerung festzustellen (Fig. 26, S. 33). Nekrosen treten weniger häufig auf (Fig. 27, S. 33), die Faserbildung nimmt zu (Fig. 28, S. 33), und es bildet sich häufiger ein interstitielles Ödem (Fig. 29, S. 33).
Anscheinend treten unter Therapie an den Arterien, Arteriolen und dem Sinussystem häufiger Veränderungen auf (p 3 0,07 bzw. 0,08), wie Arteriosklerose, Hyalinose, Thrombose. Osteoporotische Veränderungen treten verstärkt auf unter Cytostatikatherapie (Fig. 30, S. 33).

4.2. Vergleich histologischer und klinischer Daten bei Lgr. mit und ohne bioptisch nachgewiesenem Knochenmarkbefall.

Die Tab. 6 zeigt eine Gegenüberstellung histologischer Daten von Patienten mit und ohne Hodgkininfiltrat im Knochenmark. Signifikant unterschieden sie sich in folgenden Merkmalen: Bei den Fällen mit Knochenmarksinfiltration sind alle Anteile der Myelopoese deutlich vermindert, am ausgeprägtesten die Granulozytopoese.

		p	mit Befall n = 57 = 27 % aller Fälle ↓	n°	↑	Linksversch. ←	←←	ohne Befall x) n = 92 ↓	n°	↑	Linksversch. ←	←←
Erythropoese	Menge	0,007	29	29	42			17	57	26		
	Reife	0,000		44		34	22		82		14	14
Granulocyto-poese	Menge	0,003	47	22	31			19	30	51		
	Reife	0,000		44		27	29		73		20	7
Eosinophile		0,001	24	16	60			7	42	51		
Megakaryo-cytopoese	Menge	0,001	28	25	47			11	65	24		
	Reife	0,000		56		44			85		15	
Eisen		0,009	25	19	56			22	44	34		
Fasern		0,000		60	40				93	7		
Sinusmenge		0,016	33	43	24			14	67	19		
Plasmazellen	Menge	0,001		40	60				21	79		
	Verteil.	0,000	diff. 44	perikap. 7			beides 49	diff. 9	perikap. 22			beides 69
Arterielle Veränder.		0,036	Verquell. 40		sonst. 20		norm. 40	Verquell. 19		sonst. 24		norm. 57
Fettverteilung		0,000	1) 53	2) 5	3) 29		4) 13	1) 21	2) 5	3) 22		4) 52 xx)

Tab. 6: Vergleich histologischer Daten von Fällen mit und ohne Markbefall

x) untherapierte Fälle

xx) 1) = diffus 2) = herdförmig u. endostal 3) = diffus und herdförmig 4) = diffus und endostal

° alle Zahlenangaben sind % der Fälle

Bei den lymphogranulomatös veränderten Präparaten ist ferner in allen Anteilen die Linksverschiebung der gesamten Myelopoese ausgeprägter als in der Vergleichsgruppe.
Die mesenchymalen Veränderungen betreffen eine Vermehrung des abgelagerten Eisens, der Faserbildung, eine Verminderung der Sinus, eine Häufung pathologischer Veränderungen der Arteriolen und Kapillaren bei den Proben mit Infiltrat. 40 % dieser Veränderungen bestehen in einer Wandverquellung, 20 % in Arteriosklerose, Entzündungen, Thrombosen und Hyalinablagerungen. Es findet sich eine Vermehrung der Plasmazellen bei 79 % der Fälle ohne Befall, wobei sie bei diesen gehäuft perikapillär liegen und nicht diffus wie bei den infiltrierten Präparaten, wo eine Plasmazellvermehrung nur bei 60 % der Fälle auftritt.

Die Gegenüberstellung der klinischen Daten (Tab. 7) ergibt, daß sowohl die Milz als auch die Leber bei den Patienten, die Markinfiltration aufweisen, signifikant vergrößert sind und das Auftreten von Lymphknotenvergrößerungen sich etwa umgekehrt verhält, und zwar mit einer Signifikanz von $p = 0{,}006$.
Nahezu im gesamten Blutbild zeigen sich signifikante Unterschiede. So sind die Werte von Hb, Leuko- und Thrombozyten bei den Fällen mit Befall in größerem Ausmaß erniedrigt als bei den extramedullären Fällen. Das gleiche gilt für die Werte von BKS, SGOT und Gesamteiweiß.

4.3. Spezifische Knochenmarksinfiltration bei Lgr.

Auf Grund der geringen Fallzahlen, besonders in den einzelnen Untergruppen, war eine statistisch gültige Aussage über Signifikanz nicht möglich, und es wurde lediglich eine Bestimmung der relativen Häufigkeiten durchgeführt.

		p	mit Befall	ohne Befall[1)]
Milz	n	0,000	52°	83
	+		35	14
	++		13	3
Leber	n	0,001	52	79
	+		35	19
	++		13	2
Lymph- knoten	n	0,006	48	25
	unilok.		21	44
	multilok.		31	31
Laborwerte:				
Hb g%	↓	0,000	91	52
	n		9	48
Leuko- zyten /mm²	↓	0,000	45	15
	n		38	52
	↑		17	33
Diff. BB	n	0,044	22	38
	path.		78	62
Throm- bozy- ten /mm²	↓	0,000	50	13
	n		34	61
	↑		16	26
BKS	n	0,017	10	17
1.h-Wert - 50			26	46
1.h-Wert - 100			33	25
1.h-Wert > 100			31	12
SGOT mU/ml	n	0,001	73	94
	↑		27	6
Ges. Eiw. g-%	↓	0,000	64	27
	n		36	73

Tab. 7: Vergleich klinischer Daten von Fällen mit und ohne Markbefall

° Zahlenangaben sind % der Fälle

1) untherapierte Fälle aller Stadien

4.3.1. Diagnostische Kriterien

Die Diagnose "Infiltration des Markes bei M. Hodgkin" wurde gestellt, wenn bei histologisch nachgewiesenem M. Hodgkin im Lymphknotengewebe das von Lukes beschriebene Bild im Mark zu sehen war, mit großen abnormen Retikulumzellen und/oder Hodgkinzellen mit granulomatöser Stromareaktion. In den Fällen, wo die Diagnose erstmals durch Markbiopsie gestellt wurde, mußten Reed-Sternbergzellen nachweisbar sein.

Die Häufigkeit der wichtigsten diagnostischen Merkmale gibt nachstehende Tabelle wieder.

Lymphogranulomatose im Mark	% der Fälle
Reed-Sternbergzellen	60
Hodgkinzellen	90
abnorme Retikulumzellen [1]	100
granulomatöse Stromareaktion [2]	100

Tab. 8: Häufigkeit der wichtigsten diagnostischen Merkmale

Zwei Fälle mit unspezifischen Granulomen bzw. mit herdförmiger Markfibrose hatten in weiteren Serienschnitten spezifische Veränderungen. In 28 Fällen wurden im gleichen Schnittpräparat solche Befunde neben eindeutig spezifischen Veränderungen beobachtet.
In 13 Fällen wurde die Diagnose M. Hodgkin erstmals durch Knochenmarksbiopsie gestellt. Die häufigsten klinischen Verdachtsdiagnosen lauteten: Markatrophie (3 Fälle), Agranulozytose (2 Fälle), unklares Fieber (2 Fälle), Splenomegalie (2 Fälle), Verdacht auf Tuberculose (2 Fälle), Retikulose (1 Fall), Abklärung einer punctio sicca (1 Fall).

[1] Siehe 2.2.3.2.

[2] Beschreibung unter 4.3.2.

Bezüglich der Zuordnung zu den einzelnen histologischen Typen ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung (Tab. 9):

	LP	NS	MC	LD	kein Bef.	keine Angabe
LK-Histologie	3[x] 6%	1 2%	7 14%	10 20%	5 10%	25 49%
Knochenmarks-histologie	2 4%	0 0%	23 40%	32 56%	-	-

Tab. 9: Häufigkeit der einzelnen histologischen Typen im Knochenmark und Lymphknoten

x) Spalte 1: Fallzahl

5 Patienten hatten histologisch nachgewiesenen Milzbefall (1 NS, 1 MC, 2 LD). Histologisch nachgewiesener Leberbefall war von keinem Patienten bekannt.

Markbefall bedeutet nach der Konferenz von Rye (1965) Zuordnung zu Stadium IV. Bei 23 Fällen (14 %) war eine Umordnung in Stadium IV nötig.

	keine Angaben	I	II	III	IV	Erstdiagn.
Fallzahl	8	8	4	11	11	13
Prozent	15	15	7	20	20	23

Tab. 10: Stadienzuordnung vor der Myelotomie

Bei 2 Fällen erscheint es möglich, daß nur das Knochenmark von der Erkrankung betroffen war.

4.3.2. Verteilungsmuster und Stromareaktion

Am häufigsten ist das Auftreten der Infiltrate diffus und ohne scharfe Abgrenzung zum gesunden Gewebe. Meist sind sie in einem Präparat sowohl kompaktanah als auch -fern, sowohl endostal als auch in der Markmitte anzutreffen.

Nachstehende Tabelle 11 zeigt das Verteilungsmuster der im Mark auftretenden histologischen Typen.

	ges.	LP	MC	LD
	F a l l z a h l e n			
flächenhaft	11	0	4	7
multipel	12	2	3	7
diffus	26	1	11	14
kleines Gran.	2	0	1	1
kompaktnah	1	0	0	1
kompaktafern	14	0	6	8
beides	35	2	13	20
endostal	4	0	1	3
Markmitte	3	0	1	2
beides	43	2	17	24
scharf begr.	12	0	5	7
infiltrierend	32	5	7	20
beides	6	1	1	4

Tab. 11: Verteilungsmuster in Beziehung zum histologischen Typ im Mark

Die Stromareaktion läßt sich in 2 Gruppen unterteilen.

Zellarme Myelitis, die vorwiegend in Kombination mit flächenhaften und multiplen Infiltraten auftritt (29 Fälle). Sie ist charakterisiert durch ausgedehntes interstitielles Ödem und zahlreiche ektatische Blutgefäße, reichliche Anzahl von Plasmazellen, Lymphozyten, Gewebsmastzellen und Nekrosen, diffus im Bereich des Ödems verteilt.

Zellreiches Granulationsgewebe, das reich an englumigen Blutgefäßen ist, deren Endothelauskleidung große, chromatinarme Zellkerne mit deutlichen Nukleolen aufweist. Die Retikulumzellen sind stark vermehrt.

4.3.3. Morphologie der Knochenmarkshistologie.

Vergleicht man die einzelnen Parameter der Aufstellung 3 (Tab. 12) in Beziehung zum histologischen Typ, so zeigt sich, daß das histologische Bild mit dem für die Lymphknoten beschriebenen übereinstimmt.

Lymphozytenreicher Typ: Es findet sich ein hoher Lymphozytengehalt, mit nur vereinzelten RS- und Hodgkinzellen, wenigen Retikulumzellen. Plasmazellen, Mastzellen, Eosinophile und Fibrozyten fehlen nahezu, ebenso Fasern.

Mischtyp: Die Anzahl der Lymphozyten ist relativ hoch, RS- und Hodgkinzellen sind häufiger anzutreffen, zudem reichlich Plasmazellen, Mastzellen und Fibrozyten, weniger ausgeprägt häufig allerdings Eosinophile. Die Faserbildung, z.T. fein, z.T. grobsträhnig, ist relativ stark ausgeprägt.

Lymphozytenarmer Typ: Bei deutlich geringerem Lymphozytengehalt findet sich ein hoher Anteil an RS- und Hodgkinzellen und Retikulumzellen, häufig atypisch, ferner eine starke und feinfasrige Faserbildung. Die Form der Nodulären Sklerose fand sich in keinem Präparat.

4.3.4. Knochenveränderungen

Bei 38 auszählbaren Fällen mit Markbefall wiesen 18 Fälle Osteoporose auf, 13 Fälle normale Knochen und 7 Fälle Osteosklerose.

Innerhalb des Infiltrats fand sich bei 17 Fällen ein Knochenumbau, davon 10 % osteoklastisch und 12 % osteoblastisch. In 12 % der Fälle waren Knochenneubildung und Osteoklasie in der gleichen Biopsie in unmittelbarer Nachbarschaft anzutreffen. Osteoblastischer Anbau mit Osteoidvermehrung und Geflechtknochenbildung waren häufig verbunden mit einer zellarmen Myelitis.

Knochenmark		LP	MC	LD
Hodgkinzellen	keine	50	10	7
	vereinzelt	50	58	38
	reichlich	0	32	55
RS-Zellen	keine	50	42	38
	vereinzelt	50	58	48
	reichlich	0	0	14
Lymphozyten	keine	0	0	0
	vereinzelt	0	5	62
	reichlich	100	95	38
Verteilung	diffus	100	53	58
	Randsaum	0	5	14
	diff. + Randsaum	0	0	7
	herdförmig	0	16	7
	diff. + herdförmig	0	26	14
Eosinophile	keine	50	58	38
	vereinzelt	50	16	28
	reichlich	0	26	34
Retikulumzellen	keine	0	0	0
	vereinzelt	50	0	0
	reichlich	50	100	100
Plasmazellen	keine	100	5	21
	vereinzelt	0	37	48
	reichlich	0	58	31
Mastzellen	keine	100	26	38
	vereinzelt	0	26	48
	reichlich	0	48	14
Fibrozyten	keine	50	0	4
	vereinzelt	50	47	53
	reichlich	0	53	43
Faserbildung	fehlt	0	0	4
	gering	100	33	37
	stark	0	67	59

Tab. 12: Vergleich der im Mark auftretenden histologischen Typen (Angaben in %).

4.3.5. Therapieeinfluß

25 Fälle mit Knochenmarkbefall wurden zum Zeitpunkt der Biopsie nicht therapiert, 20 Fälle standen unter Cytostatikatherapie.
Ein eindeutiger Zusammenhang besteht zwischen Therapie und Abgrenzung des Infiltrats bei medullärer Lgr. So weisen die Präparate unbehandelter Patienten zu 83 % infiltrierenden Befall auf, wogegen unter Cytostatikatherapie nur etwa die Hälfte infiltrierendes Wachstum erkennen läßt (Fig. 37, S. 34).
Bezüglich aller übrigen histologischen und klinischen Parameter finden sich keine signifikanten Zusammenhänge mit der Therapie. Die therapiebedingte Knochenmarksdepression scheint bei normaler Milzgröße ausgeprägter zu sein als bei den Fällen mit vergrößerter Milz.

5. Abbildungen

Zu 4.1.1.

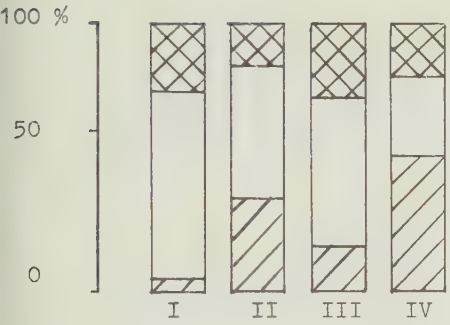


Fig. 1 Erythropoese Menge
p = 0,001

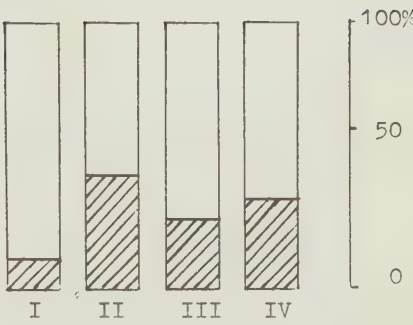
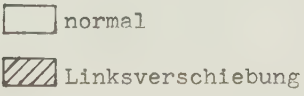


Fig. 2 Erythropoese Reife
p = 0,037



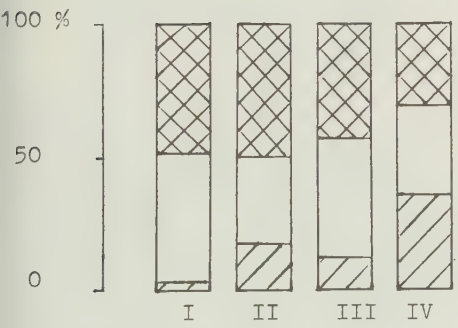


Fig. 3 Eosinophile
p = 0,018

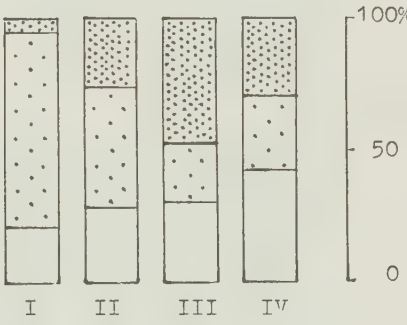


Fig. 4 Auftreten von Lymphknoten p = 0,000
x)

x) (Vergrößerung bzw. Lgr.-Infiltrat)

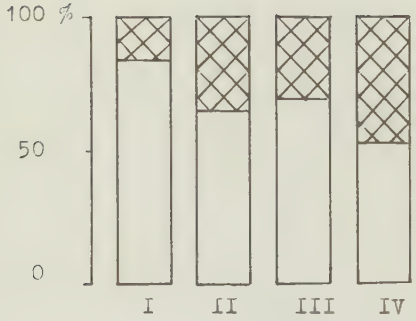


Fig. 5 Lebergröße
p = 0,04

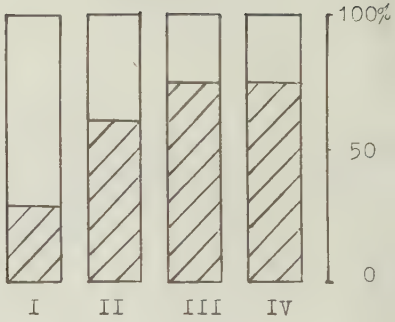


Fig. 6 Hb
p = 0,000

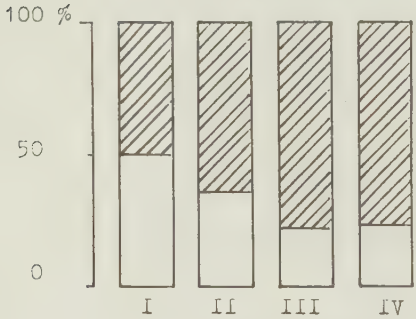


Fig. 7 Differentialblutbild p = 0,03

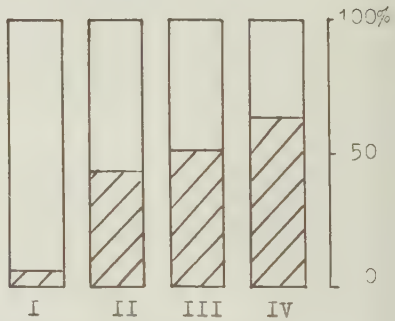


Fig. 8 Gesamteiweiß
p = 0,000

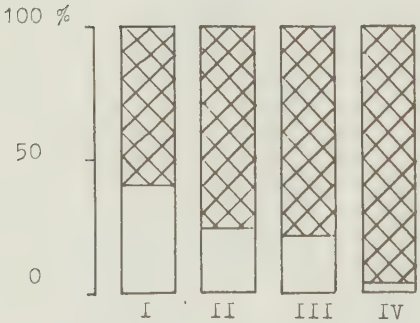


Fig. 9 α_1
p = 0,02

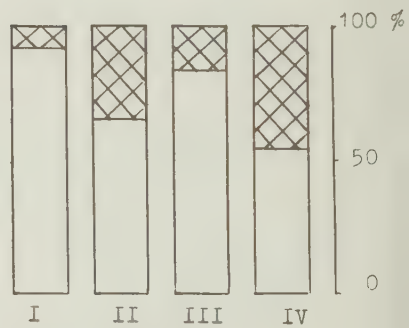


Fig. 10 Alkalische Phosphatase p = 0,01

immer normal vermindert vermehrt bzw. vergrößert

path. Verschiebung

Zu 4.1.2.

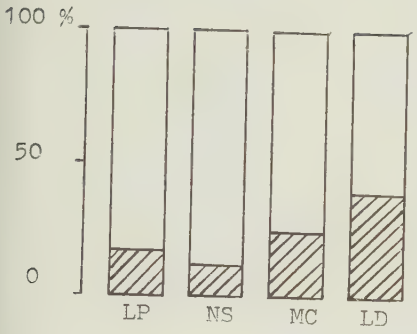


Fig. 11 Erythropoese
Reife p = 0,11

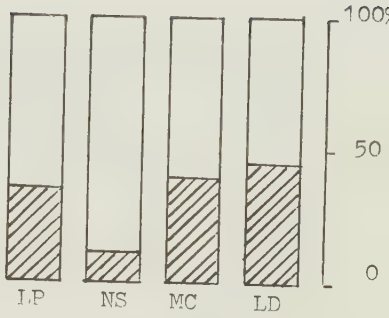


Fig. 12 Granulopoese
Reife p = 0,016

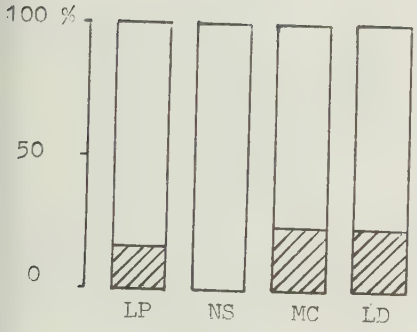


Fig. 13 Megakaryopoese
Reife p = 0,05

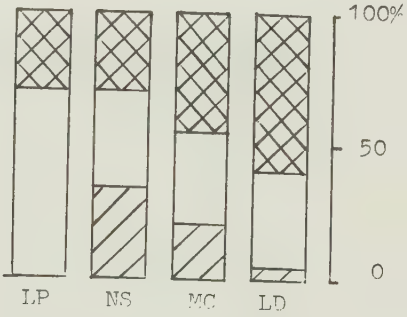


Fig. 14 Eisenablagerung
p = 0,034

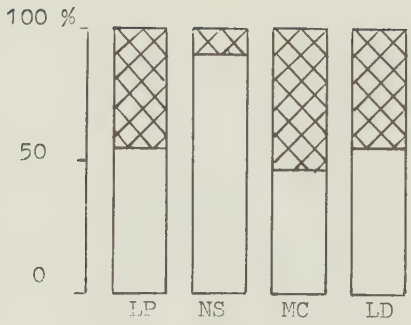


Fig. 15 Interstitielles Ödem p = 0,019

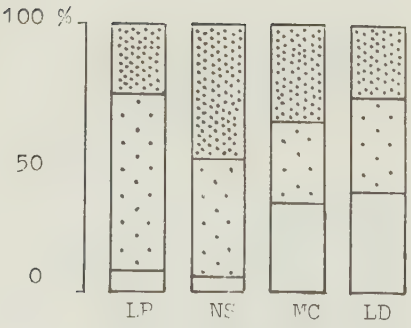


Fig. 16 Auftreten von Lymphknoten p = 0,034 (Vergrößerung bzw. Lgr.-Infiltrat)

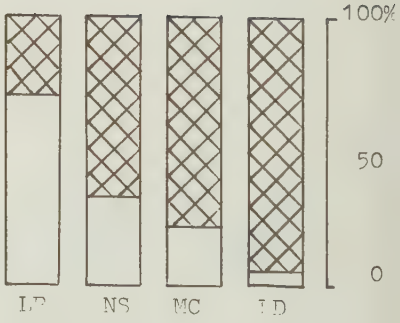


Fig. 17 α
p = 0,003

Zu 4.1.3.

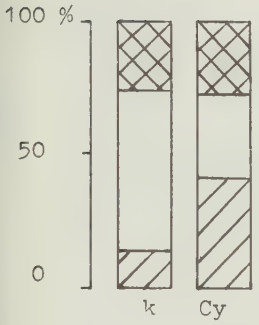


Fig. 18 Erythropoese Menge
p = 0,002

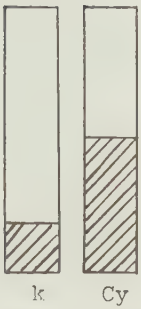


Fig. 19 E.-Reife
p = 0,000

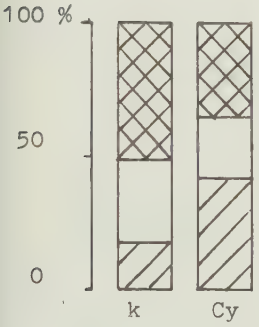


Fig. 20 Granulopoese Menge
p = 0,007

Fig. 21 G.-Reife
p = 0,001

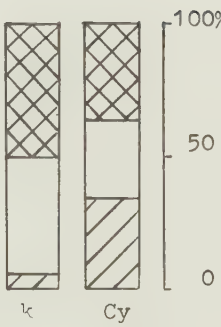


Fig. 24 Eosinophile
p = 0,000

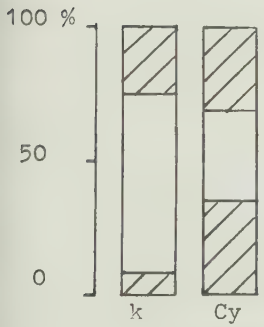
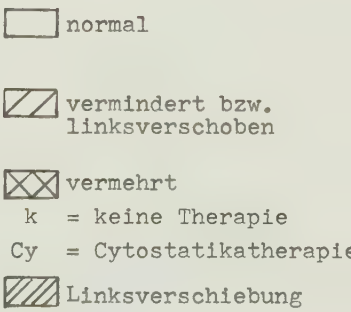


Fig. 22 Megakaryopoese Menge
p = 0,01

Fig. 23 M.-Reife
p = 0,02



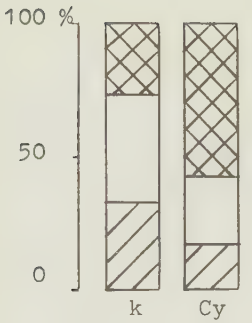


Fig. 25 Mastzellen
p = 0,003

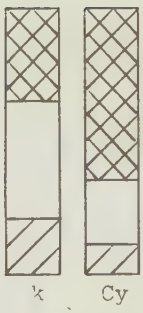


Fig. 26 Eisenablagerungen
p = 0,002

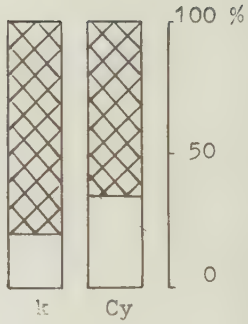


Fig. 27 Nekrosen
p = 0,02

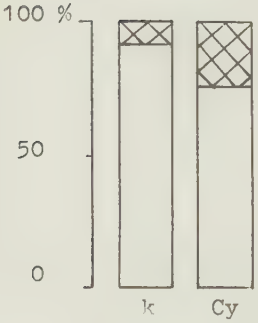


Fig. 28 Menge der Fasern
p = 0,01

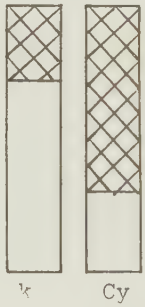


Fig. 29 Interstitielles Ödem
p = 0,000

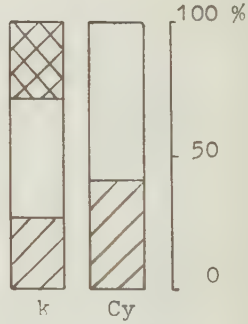


Fig. 30 Knochen
p = 0,02

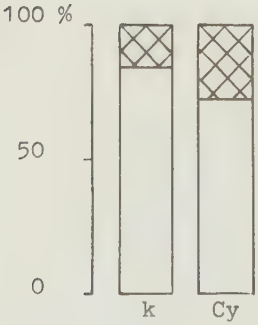


Fig. 31 Milzgröße
p = 0,02

Fig. 32 Lebergröße
p = 0,001

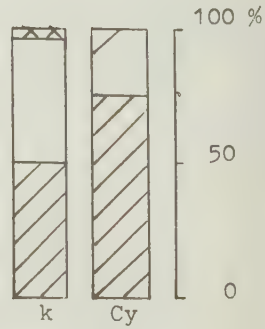


Fig. 33 Hb
p = 0,009

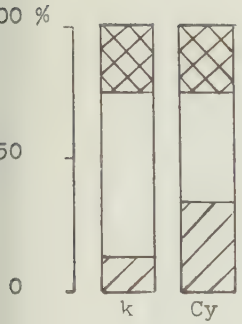


Fig. 34 Thrombozyten p = 0,016

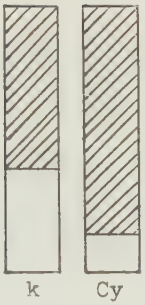


Fig. 35 Diff.BB p = 0,006

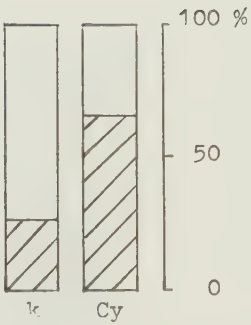


Fig. 36 Gesamteiweiß p = 0,000

Zu 4.3.5.

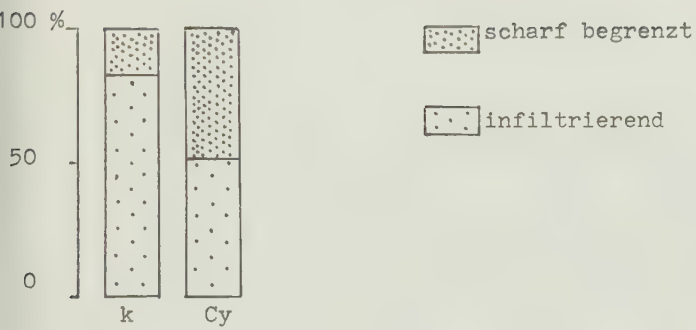


Fig. 37 Infiltratform p = 0,06

6. Diskussion

Die Untersuchungen, über die zuvor berichtet wurde, sollten Aufschluß geben:

1. über die diagnostische Bedeutung der Knochenmarksbiopsie im Hinblick auf die Knochenlymphogranulomatose und damit auch auf die Stadienzuordnung bei M. Hodgkin,
2. darüber, ob es klinische und histologische Veränderungen gibt, die Hinweis auf Markinfiltration sein können und ob diese Veränderungen von der Krankheitsdauer oder dem Krankheitstyp abhängen,
3. darüber, ob ein Zusammenhang zwischen unspezifischen histologischen Veränderungen des Knochenmarks und histologischem Erscheinungsbild des Lymphknotens bzw. den klinischen Stadien der Erkrankung besteht,
4. über den Einfluß der Therapie auf die lymphogranulomatösen Wucherungen, das Parenchym und Mesenchym des Knochenmarks.

Ad 1.
Die Häufigkeit der positiven Befunde und die relativ hohe Zahl der Erstdiagnosen durch diesen Eingriff sprechen für den diagnostischen Wert der Knochenmarksbiopsie. Die Ergebnisse stimmen mit verschiedenen neueren Untersuchungen gut überein (Tab. 5). Die unterschiedliche Häufigkeit des Knochenmarkbefalls bei den in der Tabelle zitierten Autoren scheint in erster Linie bedingt durch die Zusammensetzung des Krankengúts und durch die Definition des Markbefalls. Wahrscheinlich sind auch Biopsiemethode und damit Präparatgröße und -qualität weitere Faktoren für die diagnostische Ausbeute.
Die Tatsache, daß bei bemerkenswert vielen, klinisch als Frühfälle (Stad. I - II) eingestuften Patienten, Markbefall festgestellt wurde, muß Konsequenzen für Stadienzuordnung und Therapie haben. Ob Infiltration

des Markes zwangsläufig eine Zuordnung zu Stadium IV rechtfertigt, kann nicht schlüssig beantwortet werden. Ausschlaggebend ist, ob nach der Rye- oder der Ann-Arbor-Klassifizierung (15; 60) vorgegangen wird. Insbesondere muß dies, wie auch Georgii (25), Han (33) und Kadin (40) feststellen, in den Fällen mit nicht eindeutig spezifischen Granulomen diskutiert werden, die hier aus den erwähnten Gründen zur Knochenmark-lymphogranulomatose gerechnet werden. Außer in dieser Studie werden nur bei Duhamel (21) und Weiss (67) (Tab. 6) Markbefall auch bei Frühfällen diagnostiziert.

Hier muß, wie auch bei anderen Punkten, darauf hingewiesen werden, daß wir es mit Ergebnissen einer retrospektiven Studie zu tun haben. Das heißt, das Krankengut war nicht einheitlich dokumentiert, die klinischen Angaben über Beginn, Verlauf und Stadium zum Zeitpunkt der Myelotomie, wie auch die histologischen Angaben unvollständig. Dies wird erklärt durch die Tatsache, daß bei etwa der Hälfte der Fälle die Präparate aus auswärtigen Kliniken ins Institut zur Beurteilung kamen. Wie Dühmke (20) feststellt, ist bei Analysen dieser Art keine Struktur-, Beobachtungs- und Repräsentationsgleichheit gegeben, was eine zurückhaltende Interpretation solcher Studien veranlassen sollte.

Auf diesem Hintergrund muß auch die hohe Zahl der Erstdiagnosen bei andersartigen Verdachtsdiagnosen gesehen werden. Sie kann immerhin als Hinweis dafür gewertet werden, daß das Knochenmark zu einem relativ frühen Zeitpunkt von der Lymphogranulomatose betroffen ist.

In zwei Fällen scheint der Knochenmarkherd die einzige klinisch nachgewiesene Krankheitsmanifestation zu sein.

Ob es sich dabei um auch primären medullären Krankheitsbeginn gehandelt hat, muß offen bleiben, zumal es sich hier nicht um eigene Fallbeobachtungen gehandelt hat.

Ad 2.

Wie Tab. 6 und 7 zeigen, sind in den Fällen mit Markinfiltration häufiger und schwerere histologische und klinische Veränderungen anzutreffen als bei den Fällen ohne Markbeteiligung. Die gesamte Myelopoese ist davon betroffen. Als Folge einer reaktiven Vermehrung aller Anteile der Myelopoese bei Knochenmarklymphogranulomatose kommt es zu einer verstärkten Linksverschiebung. Die Tendenz zu Sekundärveränderungen wie Faserbildung, Plasmazellvermehrung, Eisenablagerung, Sinusmenge, arterielle Veränderungen (Tab. 6, S. 19) ist bei den Fällen mit Infiltration deutlich stärker ausgeprägt. Die klinischen Unterschiede manifestieren sich besonders in Veränderungen des Blutbildes, hoher BKS und niedrigen Gesamteiweißwerten bei den Fällen mit Markbefall, was Untersuchungen anderer Autoren bestätigen (54; 65; 67). Das gehäufte Auftreten von Milz- und Lebervergrößerung in diesen Fällen bei unseren Untersuchungen steht im Gegensatz zu den Feststellungen bei Hennekeuser et al (35). Weitere Untersuchungen müßten zeigen, inwieweit die oben beschriebene reaktive Vermehrung der Myelopoese primär Folge der Knochenmarkinfiltration ist oder zusätzlich noch durch die Milzgröße beeinflußt wird.

Es gibt einige Anhaltspunkte dafür, daß die genannten Veränderungen Folgen eines Krankheitstyps sind, der zu größerer Expansion neigt. So ist nur bei einem Fall mit nodulärer Sklerose Markbefall nachweisbar, was als Bestätigung für die in der Literatur angegebene Sonderstellung dieser Form angesehen werden kann (38; 46; 47).

Lymphozytenreiche Form, Mischform und lymphozytenarme Form folgen aufeinander in der Häufigkeit des Markbefalls und in der Reihenfolge der Prognose (38; 43; 46). Die Tatsache, daß im Mark bei 56 % der Fälle die lymphozytenarme Form auftritt, im Lymphknoten jedoch nur in 20 % der Fälle, stimmt mit der Feststellung von Lukes überein, daß die drei oben genannten Formen im Verlauf der Erkrankung von der erstgenannten in die nächste übergehen können. Demnach wäre Markbefall, insbesondere bei der lymphozytenarmen Form, als Zeichen eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums prognostisch ungünstig zu werten.

Ad 3

Die Berechtigung, von Sekundärveränderungen des Knochenmarks bei Lgr. zu sprechen, läßt sich aus den Beobachtungen der Knochenmarkshistologie bei den Hodgkin-Fällen herleiten, die keine spezifischen Markinfiltrate aufweisen, worauf auch Georgii et al (25) hingewiesen haben. Nach Georgii besteht ein konstanter Zusammenhang zwischen Stadium und pathologischen Veränderungen, was sich durch diese Untersuchung nicht bestätigte. Es zeigt sich zwar, daß signifikante Zusammenhänge bei der Erythropoese und den eosinophilen Granulozyten feststellbar sind, doch sind diese Veränderungen in Stadium II deutlicher ausgeprägt als in Stadium III (Fig. 1 - 3). Diese Tatsache mag Folge der Therapie sein, ist möglicherweise aber auch im Zusammenhang mit oben erwähnter Art der Studie zu sehen.

Bezüglich der klinischen und biochemischen Parameter ist ein konstanter Zusammenhang zwischen Stadium und Veränderungen feststellbar (Fig. 4 - 10). Dabei sind die Veränderungen von I nach II und von II nach III deutlicher als von III nach IV, was das therapeutische

Konzept, Stadium III B und IV gleich zu behandeln (17; 18; 38; 50; 56), zu bestätigen scheint.

Die Untersuchungen der einzelnen Parameter in Zuordnung zum histologischen Erscheinungsbild bestätigen wiederum die Sonderstellung der nodulären Sklerose (Fig. 11 - 17), wobei die Veränderungen sowohl parenchymaler als auch mesenchymaler Natur und bei der lymphozytenarmen Form am ausgeprägten sind. Dies paßt gut zu den Aussagen über die schlechte Prognose dieser Form in der Literatur (14; 32; 42; 56).

Ad 4.

Das Verhalten dieser Veränderungen nach der Behandlung der Grundkrankheit zeigt, daß parenchymale und mesenchymale Reaktionen in gleicher Weise beeinflußt werden (Fig. 18 - 30). Die spezifischen Infiltrate selbst zeigen vor und nach zytostatischer Therapie keine signifikanten Unterschiede, außer daß das infiltrative Wachstum eingeschränkt wird (Fig. 37). Nur das Auftreten von Nekrosen ging unter Therapieeinfluß zurück (Fig. 27), Fibrose, Oedembildung, Mastzellenvermehrung und Eisenablagerungen im Retikulum nahmen zu.

Die Knochenveränderungen der Lgr. sollen bekanntlich auch unabhängig von der Ausbreitung dieser Krankheit auf das Knochenmark auftreten (3; 17; 55; 65). Dagegen ließ sich bei dieser Untersuchung, wenn auch nicht quantitativ, so doch qualitativ, ein Zusammenhang zwischen Knochenveränderungen und Infiltraten feststellen. Gesteigerter Knochenumbau wurde vermehrt in Arealen flächenhafter Knochenmarkinfiltration nachgewiesen. Dabei korreliert osteoblastischer Anbau mit umgebender zellarmer Myelitis; osteoklastischer Knochenabbau war häufiger in Nachbarschaft zellreicher Infiltratbezirke zu finden.

7. Zusammenfassung

Die Ausbreitung der Lgr. auf das Knochenmark muß im Zuge der initialen Stadienfeststellung geprüft werden. Als Biopsieort eignet sich der Beckenkamm, wobei für die Ausbeute ausreichende Probengröße und adäquate Technik bei Herstellung der Dünnschnitte nicht unerheblich sind. Die Aussagen müssen an einem unter einheitlichen Gesichtspunkten ausgewählten Material weiter präzisiert werden.

Es zeigen sich Allgemeinreaktionen bei extramedullärer Lgr., die im Sinne einer Tumormyelopathie zu werten sind, vor allem gekennzeichnet durch Entzündungsreaktionen, wie Vermehrung der Eosinophilen der Plasmazellen und Gefäße, sowie Reifestörung der Myelopoese. Ein Zusammenhang zwischen Schwere der Veränderungen und Krankheitsfortschritt bzw. histologischem Typ ist wahrscheinlich.
Auch auf die Lymphogranulominfiltrate im Knochenmark läßt sich die bekannte Typeneinteilung anwenden, wobei sich die ungünstige Prognose bei Markinfiltration durch die Feststellung des lymphozytenarmen Typs noch verschlechtert. Die verschiedenen histologischen Typen zeigen eine unterschiedliche Neigung zur Ausbreitung auf das Knochenmark in folgender abfallender Häufigkeit: LD, MC, LP, NS. Im allgemeinen geht der Markbefall mit schweren klinischen Veränderungen einher. In örtlichem Zusammenhang mit den Lymphogranulominfiltraten kommt es zum Teil zu ausgeprägten Knochenveränderungen im Sinne einer mesenchymalen Umgebungsreaktion; sie werden durch unterschiedliche Aktivierung der eigentlichen knochenumbauenden Zellen bewirkt, wobei osteoklastischer Abbau mit den neoplastischen Wucherungen selbst, osteoblastischer Anbau hingegen mit der ödem- und faserreichen Umgebungsreaktion in engerer Beziehung steht.

Durch die Behandlung der Grundkrankheit werden parenchymale und mesenchymale Reaktionen in folgender Weise beeinflußt: Verminderung der gesamten Myelopoese mit Linksverschiebung, Vermehrung von Mastzellen, Eisenablagerung und Faserbildung. Das infiltrative Wachstum der Lymphogranulominfiltrate wird eingeschränkt.

Die Frage nach einem primär medullären Vorkommen der Lgr. konnte nicht beantwortet werden.

Literaturverzeichnis

1. Aisenberg, A.C., Kaplan, M., Riederer, S.V., Goldmann J.M.: Serum alkaline phosphatase at the onset of Hodgkins's disease. Cancer 26, 318 (1970)

2. Azar, H.A.: Significance of the Reed-Sternberg Cell. Human Pathologie, Vol. 6, 479 (1975)

3. Beachley, M.C., Lau, B.P., King, E.R.: Bone involvment in Hodgkin's disease. Amer. J. Roentgenol. Rad. Ther. and Nucl. Med. 114, 559 (1972)

4. Begemann, H., Kaboth, W.: Lymphogranulomatose. In: Handbuch der Inneren Medizin; Blut und Blutkrankheiten; Teil 5 Krankheiten des lymphozytären Systems. Springer Berlin-Heidelberg-New York (1974)

5. Bennet, J.M., Gralnick, H.R., DeVita, V.T.: Bone marrow biopsy in Hodgkin's disease. New Eng. J. Med. 278, 1179 (1968)

6 Berard, L.W., Thomas, L.B., Axtell, L.M., Kruse, M., Newell, G., Kagan, R.: The relationship of histopathological subtype to clinical stage of Hodgkin's disease at diagnosis. Canc. Res. 31, 1776 (1971).

7. Brennhowd, I.O.: Primäre Lymphogranulomatose im Knochensystem. Nord. Med. 46, 1074 (1951)

8. Burkhardt, R.: The mesenchymal reaction of the bone marrow in hypersensitive mesenchymal disease. Klin. Wschr. 43, 1299 (1965), 44, 1 (1966)

9. Burkhardt, R.: Technische Verbesserungen und Anwendungsbereich der Histo-Biopsie von Knochenmark und Knochen, Klin. Wschr. 44, 326 (1966)

10. Burkhardt, R.: Präparative Voraussetzungen zur klinischen Histologie des menschlichen Knochenmarks. I. Mitteilung, Blut 13, 337 (1966) II. Mitteilung, Blut 14, 30 (1966)

11. Burkhardt, R.: Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen. Springer Berlin-Heidelberg-New York (1970)

12. Burkhardt, R.: Wechselwirkung zwischen Knochenmark und Knochen. Verh. Dtsch. Ges. Path. 58, 205 (1974)

13. Burkhardt, R.: Myelogene Osteopathien. In: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. VI/1: Klinische Osteologie Springer, Berlin-Heidelberg-New York (in Druck)

14. Butler, J.J.: Relationship of histological findings to Survival in Hodgkin's disease. Cancer Res. 31, 1770 (1971)

15. Carbone, P.P., Kaplan, H.S., Musshoff, K., Smithers, D.W., Tubiana, M.:
Report of the Commitee on Hodgkin's disea staging classification. Cancer Res. 31, 1860 (1971)

16. Coles, W.C., Schulz, D.M.:
Bone involvment in malignant Lymphoma. Radiology 50, 458 (1948)

17. DeVita, V.T., Carbone, P.P.:
Chemotherapeutic implications of staging in Hodgkin's disease. Cancer Res. 31, 1838 (1971)

18. DeVita, V.T., Serpick, A.A., Carbone, P.P.:
Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann. Intern Med. 73, 881 (1970)

19. Dorfmann, R.F.: Relationship of histology to site in Hodgkin's disease. Cancer Res. 31, 1786 (

20. Dühmke, E.: Zur klinischen Relevanz der histologischen Differenzierung maligner Non-Hodgkin-Lymph nach der "Kiel-Klassifikation". Strahlentherapie 152, 129 (1976)

21. Duhamel, G.: Histopathologie clinique de la Moelle Osseuse Masson & Cie. Editeurs (1974)

22. Ellis, L.D., Lee, R.E.:
Histopathologic and clinical findings in Hodgkin's disease of the bone marrow. Int Soc. Haematology, European and African Di Third meeting, London, 1975. Abstracts.

23. Ellmann, L.: Bone marrow biopsy in the evaluation of Lymphoma, carcinoma and granulomatous disorders. Am. J. Vol. 60, Nr. 1, 1-7 (19

24. Gamble, J.F., Fuller, L.M., Ibrahim, E., Butler, J.J., Shullenberger, C.C.:
Combined chemotherapy. Arch. Intern. Med. 131 (1973)

25. Georgii, A., Vykoupil, K.F.:
Unspecific mesenchymal reaction in bone marrow in patients with Hodgkin's disease In: "Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma", ed. by K. Musshoff, Springer Berlin-Heidelberg-New York (1970)

26. Goldmann, R.L.: Granulomas in Hodgkin's disease. New Engl. J. Med. 283, 1410 (1970)

27. Grann, V., Pool, J.L., Mayer, K.:
Comperative study of bone marrow aspiration and biopsy in patients with neoplastic disease. Cancer 19, 1898 (1966)

28. Gross, R., Friedmann, G.:
Klinik und Differentialdiagnose der Lgr. Internist 15, 71 (1974)

29. Grundmann, E., Fritzsche, R.:
Die Lymphogranulomatose im heutigen Obduktionsgut. Z. Krebsforsch. 83, 7 (1975)

30. Güller, R., Senn, H.J., Nagel, G.A., Gudat, F., Gyr, K.:
Die Bedeutung der Knochenmark- und Leberpunktion bei malignen Lymphomen. Schweiz. med. Wschr. 102, 317 (1972)

31. Harbert, J.C., Ashburn, W.L.:
Radiostrontium bone scanning in Hodgkin's disease. Cancer 22, 58 (1968)

32. Hamann, W., Oehlert, K., Musshoff, K., Schnellbacher, B.:
Histologische Einteilung des Lymphoma malignum Hodgkin und seine Bedeutung für die Prognose. Dtsch. med. Wschr. 95, 112 (1970)

33. Han, T., Stutzman, L., Roque, A.:
Bone marrow biopsy in Hodgkin's disease and other neoplastic disease. Jama, 217, 9 (1971)

34 Heider, K.: Über Knochengranulomatose mit besonderer Berücksichtigung der primären Erscheinungsform. Z. Klin. Med. 136, 240 (1936)

35. Hennekeuser, H.H., Möbius, W., Obrecht, P., Simon, A., Slanina, J.:
Knochenmarkbefunde bei malignen Lymphomen. Klin. Wschr. 52, 118 (1974)

36. Hennig, A.: Kritische Betrachtungen zur Volumen- und oberflächenmessung in der Mikroskopie. Zeiss-Werkzeitschrift 30, 3 (1958)

37. Hofmann, W., Berchthold, H., Mark, G.:
M. Hodgkin: Klinische und hämatologische Befunde bei 124 Fällen. Schwz. med. Wschr. 104, 204 (1974)

38. Huhn, D., Steidle, C.:
Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei M. Hodgkin. Blut 27, 105, (1973)

39. Jackson, H., Parker, F.:
Hodgkin's disease and allied disorders. Oxford Univ. Press, New York (1974)

40. Kadin, M.E., Donaldson, S.S., Dorfmann, R.F.:
Isolated granulomas in Hodgkin's disease. New. Eng. J. Med. 283, 859 (1970)

41. Kaplan, H.S.:
Contiguity and progression in Hodgkin's disease. Cancer Res. 31, 1811 (1971)

42. Keller, A.R., Kaplan, H.S., Lukes, R.J., Rappaport, H.:
Correlation of histopathology with other prognostic indicators in Hodgkin's disease. Cancer 22, 487 (1968)

43. Lennert, K., Mohri, N.:
Histologische Klassifizierung und Vorkommen des M. Hodgkin. Internist 15, 57 (1974)

44. Liao, K.T.:
The superiority of histologic sections of aspirated bone marrow in malignant lymphomas. Cancer 27, 618 (1971)

45. Linke, A.:
Hypercalcämie bei Lgr. Verhandlng. der dt. Ges. Innere Med. Vol 71 (1965)

46. Lukes, R.J., Butler, J.J.:
The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res. 26, 1063 (1966)

47. Lukes, R.J.:
Criteria for involvement of lymphnode, bone marrow, spleen and liver in Hodgkin's disease. Cancer Res. 31, 1755 (1971)

48. McLaren, J.H., Papac, R.J.:
Prognosis and survival with extranodal Hodgkin's disease. J. Chron. Dis. 27, 447 (1974)

49. Moses, A.M., Spencer, H.:
Hypercalcemia in patients with malignant lymphomas. Ann. Intern. Med. 59, 53 (1963)

50. Musshoff, K.:
Prognostic and therapeutic implications of staging in extranodal Hodgkin's disease. Cancer Res. 31, 1814 (1971)

51. Musshoff, K.:
Grundlagen der Strahlentherapie des M. Hodgkin, Indikation und Ergebnisse. Z. Krebsforsch. 78, 162 (1972)

52. Myers, C., Chabner, B., DeVita, V., Gralnick, H.: Bone marrow involvement in Hodgkin's disease. Pathology and response to MOPP chemotherapy. Blood 44, 197 (1974)

53. Naeim, F., Waismann, J., Coulson, W.F.:
Hodgkin's disease: The significance of vascular invasion. Cancer 34, 655 (1974)

54. O'Carroll, D.I., McKenna, R.W., Brunning R.D.:
Bone marrow manifestations of Hodgkin's disease. Cancer, Vol 38, Nr. 4 (1976)

55. Pear, B.L.: Skeletal manifestations of the lymphomas and leukemias. Sem. Roentgenol. 9, 229 (1974)

56. Peters, M.V., Brown, Th. C., Rideout, D.F.:
Prognostic influences and radiation therapy according to pattern of disease. Jama 233, 1 (1973)

57. Rappaport, H., Strum, S.B.:
Vascular invasion in Hodgkin's disease - its incidence and relationship to the spread of the disease. Cancer 25, 1304 (1970)

58. Rappaport, H., Berard, C.W., Butler, J.J., Dormann, R.F., Lukes, R.J., Thomas, L.B.:
Report of the Commitee on histopathological criteria contributing to staging of Hodgkin's disease. Cancer Res. 31, 1864 (1971)

59. Rosenberg, S.A.: Hodgkin's disease of the bone marrow. Cancer Res. 31, 1733 (1971)

60. Rosenberg, S.A.: Report of the Commitee on the staging of Hodgkin's disease. Cancer Res. 26, 1310 (1966)

61. Schmidt, C.G.: Diagnostik und Stadieneinteilung der Lgr. Dtsch. med. Wschr. 98, 836 (1973)

62. Silver, R.T.: Morphologie of the blood and marrow in clinical practice. Grune & Stratton, INC, New York and London (1970)

63. Strum, S.B., Park J.K., Rappaport, H.:
Observation of cells resembling R-S-Cells in conditions other than Hodgkin's disease. Cancer 26, 176 (1970)

64. Uehlinger, E.: Über Knochenlymphogranulomatose. Virch. Arch. path. Anat. 288, 31 (1933)

65. Vieta, J.O., Friedell, H.L., Craver, L.F.:
A survey of Hodgkin's disease and Lymphosarcoma in bone Radiology, 39, 1 (1942)

66. Webb, D.J., Ubogy, G., Silver, R.T.:
Importance of bone marrow biopsy in the clinical staging of Hodgkin's disease. Cancer 26, 313 (1970)

67. Weiss, R.B., Brunning, R.D., Kennedy, B.J.:
Hodgkin's disease in the bone marrow.
Cancer 36, 2077 (1975)

Herrn Professor Burkhardt möchte ich für die Überlassung des Themas und die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut danken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr.Bartl, der mir bei der Einarbeitung ins Thema und Durchführung der Arbeit viele Anregungen gab.

Lebenslauf

Am 2. Januar 1949 bin ich als dritte Tochter des Arztes Dr. Anton Bauer und seiner Frau Elisabeth, geb. Dusch, in Rott am Lech geboren.
Von 1955 bis 1969 besuchte ich 4 Jahre die Volksschule in Rott, 2 Jahre das Realgymnasium in Kaufbeuren und 7 Jahre das Musische Gymnasium in Amberg/Opf. Von April 1966 bis April 1967 unterbrach ich die Schulausbildung und leistete ein freiwilliges soziales Jahr. Nach dem Abitur im Juli 1969 begann ich nach einem "Warte"-Semester im April 1970 das Studium der Medizin an der Universität München, das ich im Februar 1976 mit dem medizinischen Staatsexamen abschloß.
Nach Ableistung meiner einjährigen Medizinalassistentenzeit in Innerer Medizin, Chirurgie und Gynäkologie bin ich seit dem 1. Januar 1978 als Assistenzärztin der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses Detmold der Krankenanstalten des Kreises Lippe tätig.